

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 35/78		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/26791
			(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 25. Juni 1998 (25.06.98)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE97/02898 (22) Internationales Anmeldedatum: 12. Dezember 1997 (12.12.97) (30) Prioritätsdaten: 196 52 183.1 14. Dezember 1996 (14.12.96) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): SCHAPER & BRÜMMER GMBH & CO. KG [DE/DE]; Bahnhofstrasse 35, D-38259 Salzgitter (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): NESSELHUT, Thomas [DE/DE]; Tieckweg 3, D-37075 Göttingen (DE). BODINET, Comelia [DE/DE]; Hirtenweg 108, D-38259 Salzgitter (DE). SCHNEIDER, Peter [DE/DE]; Hubertusstrasse 32, D-38259 Salzgitter (DE). FREUDENSTEIN, Johannes [DE/DE]; Klosterstrasse 16, D-38640 Goslar (DE). (74) Anwälte: LINS, Edgar usw.; Gramm, Lins & Partner GbR, Theodor-Heuss-Strasse 1, D-38122 Braunschweig (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i> <i>Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>	
(54) Title: THE USE OF A CIMICIFUGA RACEMOSA EXTRACT			
(54) Bezeichnung: VERWENDUNG EINES EXTRAKTES AUS CIMICIFUGA RACEMOSA			
(57) Abstract			
The effect of an anti-estrogenic active substance which is commonly used to treat estrogen-dependent tumors is greatly enhanced by simultaneous administration of a cimicifuga racemosa extract, preferably in doses of 5 to 500 mg per day.			
(57) Zusammenfassung			
Die Wirkung eines standardmäßig zur Behandlung östrogenabhängiger Tumore eingesetzten antiöstrogenen Wirkstoffs wird potenziert durch die gleichzeitige Gabe eines Extraktes aus Cimicifuga racemosa, vorzugsweise in Dosierungen zwischen 5 mg und 500 mg Droge pro Tag.			

THIS PAGE BLANK (USPTO)

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland			TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	NZ	Neuseeland		
CM	Kamerun			PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

Verwendung eines Extraktes aus *Cimicifuga racemosa*

Die Erfindung betrifft die Verwendung eines Extraktes aus *Cimicifuga racemosa* zur Behandlung östrogenabhängiger Tumore.

5

Extrakte aus dem Wurzelstock der Traubensilberkerze (*Cimicifugae racemosae rhizoma*) weisen östrogenähnliche Effekte auf. In den Extrakten sind Komponenten gefunden worden, die spezifisch an Östrogenrezeptoren binden und bei ovariectomierten Ratten die Gonadotropinspiegel senken können. Die Verabreichung dieser Extrakte zur Behandlung klimakterischer Beschwerden und Dysmenorrhö hat sich daher bewährt.

10

15

Für Mammakarzinom-Risikopatienten verbietet sich die Anwendung von östrogenhaltigen Arzneimitteln zur Regulierung von klimakterischen Beschwerden, da die Ausbreitung von östrogenabhängigen Tumoren naturgemäß durch Östrogengaben verstärkt wird. Da der Mechanismus der Wirkungsweise für die östrogen-analogen Substanzen noch unklar ist, ist vorsorglich für die Verabreichung dieser Substanzen ein Risiko für östrogenabhängige Tumore als Kontraindikation angesehen worden.

20

25

Es ist zwar bereits berichtet worden (Nesselhut et al. in TW Gynokologie (1993) Seiten 249 bis 250), daß die Phytopharmaka Rhaponticin und *Cimicifuga*-Extrakt in niedrigeren Konzentra-

tionen die Proliferation von Karzinomzellen in vitro verstärken, in höheren Konzentrationen hingegen möglicherweise hemmen.

- 5 Eine Verifizierung dieser Ergebnisse ist nicht publiziert worden, so daß das Verbot der Verabreichung von Phytopharmaka mit östrogen-analoger Wirkung für Risikopatienten bezüglich östrogenabhängiger Tumore weiterhin besteht.
- 10 Es ist bekannt, östrogenabhängige Tumore mit einem antiöstrogenen Wirkstoff zu therapieren. Der gängigste Wirkstoff dieser Art ist derzeit Tamoxifen (Z)-2-[4-(1,2-Diphenyl-1-Butenyl)Phenoxy]-N,N-Dimethylethylamin).
- 15 Für die Patienten, die mit einem derartigen Antiöstrogen behandelt wurden, kam aus den oben erwähnten Gründen eine Regulierung der klimakterischen Beschwerden durch Östrogene oder östrogen-analoge Substanzen nicht in Betracht.
- 20 Eine Hemmung der Proliferation von Mammatumorzellen ist abhängig von der Konzentration des Tamoxifens. Der Erhöhung der Konzentration in einen Bereich hinein, wo die Proliferation der Tumorzellen sicher verhindert wird, ist jedoch nicht möglich, da Tamoxifen in diesen Konzentrationen toxisch wird.
- 25 Die vorliegende Erfindung geht daher von der Problemstellung aus, eine Tumorthherapie auch mit niedrigeren Antiöstrogen-Konzentrationen zu ermöglichen.
- 30 Erfindungsgemäß wird hierzu in Kombination mit dem Antiöstrogenen Wirkstoff ein Extrakt aus *Cimicifuga racemosa* verwendet.
- 35 | Überraschenderweise hat sich herausgestellt, daß der Extrakt aus *Cimicifuga racemosa* die Proliferation von östrogenabhängigen Tumorzellen nicht nur nicht verstärkt sondern in Kombination mit einem antiöstrogenen Wirkstoff dessen poliferationshemmende Wirkung deutlich verstärkt, so daß auch eine voll-

ständige Proliferationshemmung erreichbar ist, ohne in den Bereich der Toxizitätsgrenze für den antiöstrogenen Wirkstoff geraten zu müssen.

- 5 Die Potenzierung der Wirkung eines antiöstrogenen Wirkstoffes ist anhand des Standard-Wirkstoffes Tamoxifen genauer untersucht worden. Andere Experimente geben Hinweise darauf, daß auch die antiöstrogene Wirkung von Genistein durch einen Extrakt aus *Cimicifuga racemosa* verstärkt wird. Bevorzugte Verdünnungen des Extraktes liegen im Bereich zwischen 10^{-3} und 10^{-5} , da Verdünnungen bis 10^{-2} in vitro toxische Effekte hervorbringen. Bevorzugte Dosierungen liegen zwischen etwa 5 mg und 500 mg Droge pro Tag.
- 10
- 15 Die erfindungsgemäße Wirkung des *Cimicifuga*-Extraktes auf die Proliferation von östrogenabhängigen Karzinomzellen, insbesondere Mammakarzinomzellen, ist in vitro mit einem Testsystem aus MCF-7 Zellen erfolgt.
- 20 Die MCF-7 Zelllinie ist ein etabliertes in vitro Modell für östrogenabhängige Tumore, die sowohl Östrogenrezeptoren als auch Aromataseaktivität besitzen. Die menschliche Brustkrebslinie wurde abgeleitet von einer Pleuraeffusion bei einem metastasierenden Brusttumor und besitzt signifikante Mengen an
- 25 17- β Rezeptoren (Schwarte, A. (1994) Wirkspektrum ausgewählter Flavonoide auf die humane Brustkrebslinie MCF-7: Eine in vitro Studie. Witten-Herdecke, Universität, Bereich Medizin, Diss. 1994).
- 30 Der Einfluß von *Cimicifuga*-Extrakt auf die Proliferation der MCF-7 Zellen wurde anhand des Einbaus von radioaktiv markiertem Thymidin bestimmt.

Material und Methoden

35

Testsubstanzen

17 β -Estradiol (Sigma) und Tamoxifencitrat (Sigma) wurden 1-M

in DMSO (Dimethylsulfoxid) gelöst und in einer 1:10 Verdünnungsreihe in Zellkulturmedium entsprechend weiter verdünnt. Cimicifuga-Extrakt wurde in einer 1:10 Verdünnungsreihe direkt mit Zellkulturmedium verdünnt.

5

Herstellung des Cimicifuga racemosa-Extraktes

Nach Prüfung auf Identität, Reinheit und Gehalt wurden 30 kg der zerkleinerten Arzneidroge Cimicifuga racemosa rhizoma für 10 Tage mit 50 l Isopropylalkohol 40 % (V/V) mazeriert. Der Extrakt wurde abgelassen und die Droge abgepreßt. Die vereinigten Fraktionen wurden mit Isopropylalkohol 40 % (V/V) auf ein Endvolumen von 35 l aufgefüllt.

Proliferationsassay MCF-7

MCF-7 Zellen wurden von der ATCC (HTB 22) bezogen und in Eagle's MEM (Eagle's Minimal-Essential-Medium) mit nicht-essentiellen Aminosäuren, 1mM Natriumpyruvat, 10 µg/ml Insulin und 10 % FKS (Foetales Kälberserum) kultiviert.

Vor Einsatz in den Test wurden die MCF-7 Zellen mindestens eine Passage in Eagle's MEM ohne Phenolrot mit nicht-essentiellen Aminosäuren, 1 mM Natriumpyruvat, 10 µg/ml Insulin und 5 % FKS (Foetales Kälberserum) gehalten. Um östrogenfreie Wachstumsbedingungen im Test zu erhalten, wurde für den Testansatz das Insulin aus dem Zellkulturmedium entfernt und das FKS durch 5 % "Characoal stripped" FKS (CSF) ersetzt.

200 µl einer auf 5×10^4 c/ml eingestellten Zellsuspension wurden pro Vertiefung in 96er Mikrotiterplatten (Nunc) pipettiert und 24 h bei 37 °C und 5 % CO₂ im Brutschrank inkubiert. Danach wurden die Überstände vorsichtig abgenommen und 150 µl frisches Zellkulturmedium pro Vertiefung pipettiert.

35

Die Testsubstanzen wurden gelöst, in Zellkulturmedium verdünnt und in 4 Parallelen a 50 µl/Vertiefung pipettiert. Als Kontrollen wurden Zellkulturmedium sowie die entsprechenden Lösungsmittelverdünnungen jeweils mitinkubiert.

5

Nach 2-3 Tagen Inkubation bei 37 °C und 5 % CO₂ wurden die Zellen mit 25 µl/Napf (6-³H)-Thymidin (Amersham, spez. Aktivität 2 Ci/mMol) für 8 h gepulst. Danach wurden sie nach Standardmethoden (Cell Harvester Inotech) auf Glasfaserfilter geerntet und in einem Flüssig-Szintillations-Counter (Wallac) gezählt. Die Ergebnisse wurden als cpm = "counts per minute" ausgedruckt.

10

Herstellung des "Charcoal-Stripped" FKS (CSF)

15

1 Tablette "Dextran coated charcoal tablets" (Steranti Separe x ®) wurde in 10 ml FKS aufgelöst. Danach wurde das Serum 2x45 min im Wasserbad bei 56 °C inaktiviert und im Anschluß bei 3000 rpm 10 min zentrifugiert. Der Überstand wurde abgenommen und über einen Filter mit Porengröße 0,2 µm filtriert.

20

Toxizitätsassay

Zur Bestimmung der Toxizität der einzelnen Prüfsubstanzen wurde ein Fluoreszenzassay mit Hela Suspensionszellen durchgeführt.

25

Hela-Zellen wurden auf eine Zelldichte von 2,5x10⁵ c/ml Medium (Eagle's MEM + 5 % FKS) eingestellt und 100 µl der Suspension in 96er Mikrotiterplatten (Nunc) pipettiert. Nach 24 h Inkubation bei 37 °C und 5 % CO₂ wurde eine 1:2 Verdünnungsreihe der Testsubstanzen in Medium angelegt und von jeder Verdünnung jeweils 100 µl pro Vertiefung in 4 Parallelen pipettiert. Die Ansätze wurden 48 h bei 37 °C und 5 % CO₂ inkubiert. Danach wurden die Mikrotiterplatten bei 800 rpm zentrifugiert und die Überstände vorsichtig abgenommen. 200 µl einer Lösung aus 0,1 mg/ml 4-Methylumbelliferylheptanoat in PBS wurden pro Vertie-

30

35

fung pipettiert. Nach 60 min wurden die Fluoreszenzeinheiten pro Vertiefung in einem Mikrotiterplattenfluorimeter (Fluoroskan II) bestimmt.

5 Ergebnisse

Zu Beginn der Untersuchungen wurde zunächst das Testsystem auf seine Sensitivität überprüft. Als Positivkontrolle wurde 17- β Östradiol in Dosierungen von 10^{-7} , 10^{-8} bzw. 10^{-9} -Molar getestet.

10

In allen drei getesteten Dosierungen induzierte 17- β Östradiol eine Steigerung der Proliferation von MCF-7 Zellen um 80-100 % im Vergleich zur unbehandelten Kontrolle, wie aus Figur 1 ersichtlich ist.

15

Parallel wurde in jedem Testansatz eine Lösungsmittelkontrolle durchgeführt. DMSO bewirkte in der maximal im Test eingesetzten Konzentration keine signifikante Proliferationssteigerung oder -hemmung im Vergleich zur unbehandelten Kontrolle.

20

In einem weiteren Ansatz wurde der Einfluß des nicht-steroidalen Antiöstrogens Tamoxifen auf das Testsystem geprüft.

25

Tamoxifen bewirkte in den Dosierungen 10^{-4} und 10^{-5} -Molar eine 100%ige bzw. 77%ige Hemmung der Proliferation, in Dosierungen von 10^{-6} dagegen eine Steigerung der Einbauraten um 52 % im Vergleich zur unbehandelten Kontrolle.

30

Die antiproliferative Wirkung von Tamoxifen zeigte sich auch, wenn Tamoxifen zusammen mit einer konstanten Dosis an Östradiol appliziert wurde. Die östrogeninduzierte Proliferationssteigerung konnte dosisabhängig durch Tamoxifen inhibiert werden.

35

Die Ergebnisse dieser Vorversuche machten deutlich, daß das MCF-7 Testsystem geeignet ist, sowohl östrogene als auch anti-östrogene Wirkungen von Testsubstanzen nachzuweisen.

Um dies zu kontrollieren, wurden in den folgenden Versuchsserien neben Mediumkontrollen und Lösungsmittelkontrollen (Negativkontrollen) jeweils eine Positivkontrolle für östrogene Wirkung, bestehend aus 17β -Östradiol in einer Dosierung von 10^{-7} oder 10^{-8} -Molar und eine Positivkontrolle für antiöstrogene Wirkung, bestehend aus Tamoxifen in einer Dosierung von 10^{-5} -Molar, mitgeführt.

Bevor der Cimicifuga-Extrakt in das MCF-7 System eingesetzt wurde, wurde dessen Toxizität zunächst in einem Toxizitätssay mit Hela-Zellen überprüft.

Bis zu einer Verdünnung von 10^{-2} zeigte der Extrakt auf dieser Zelllinie toxische Effekte. Ab einer Verdünnung von 10^{-3} waren keine Unterschiede zwischen Mediumkontrolle und Testansatz feststellbar (Fig. 2). Um unspezifische cytotoxische Effekte ausschließen zu können, wurde diese Verdünnung daher als Maximaldosis für die Testserien auf MCF-7 Zellen eingesetzt.

Figur 3 verdeutlicht im Vergleich die Proliferation für das Kontrollsystem, für eine 10^{-5} molare Tamoxifen-Lösung, eine 10^{-8} molare Östradiollösung sowie für eine Kombination von Tamoxifen und Östradiol, um auch die durch Tamoxifen verursachte Hemmung von Östrogeninduzierten Proliferationen zu verifizieren.

Figur 3 zeigt ferner die Proliferationshemmung für Kombinationen von 10^{-5} molarem Tamoxifen mit Extrakt von Cimicifuga racemosa in verschiedenen 1:10-Verdünnungen zwischen 10^{-3} und 10^{-8} . Es zeigt sich, daß in den Verdünnungen 10^{-3} bis 10^{-5} die proliferationshemmende Wirkung von Tamoxifen deutlich verstärkt wird, wobei in der Verdünnung 10^{-3} die Proliferation vollständig und in der Verdünnung 10^{-4} fast vollständig unterdrückt wird. In Verdünnungen von 10^{-6} und höher wird die proliferationshemmende Wirkung von Tamoxifen nicht verstärkt.

Durch die Kombination von Tamoxifen mit dem Cimicifuga-Extrakt in einer Verdünnung von 10^{-3} oder 10^{-4} läßt sich daher eine nahezu vollständige Proliferationshemmung der Tumorzellen erreichen, ohne hierfür höhere Tamoxifen-Konzentrationen, beispielsweise 10^{-4} -Molar einsetzen zu müssen, die bereits toxische Effekte zeigen.

Ansprüche

1. Verwendung eines Extraktes aus *Cimicifuga racemosa* zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung östrogenabhängiger Tumore in Kombination mit einem einen anti-
5 östrogenen Wirkstoff enthaltenden Arzneimittel.
2. Verwendung eines Extraktes aus *Cimicifuga racemosa* in Kombination mit einem antiöstrogenen Wirkstoff zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung östrogenabhängiger Tumore.
10
3. Verwendung eines Extraktes nach Anspruch 1 oder 2 in Kombination mit Tamoxifen.
- 15 4. Verwendung eines Extraktes nach Anspruch 1 oder 2 in Kombination mit Genistein.
- 20 5. Verwendung eines Extraktes aus *Cimicifuga racemosa* nach einem der Ansprüche 1 bis 4 in einer Dosierung zwischen etwa 5 mg und etwa 500 mg Droge pro Tag.

Einfluß von Östradiol und Tamoxifen auf die Proliferation von MCF-7 Zellen

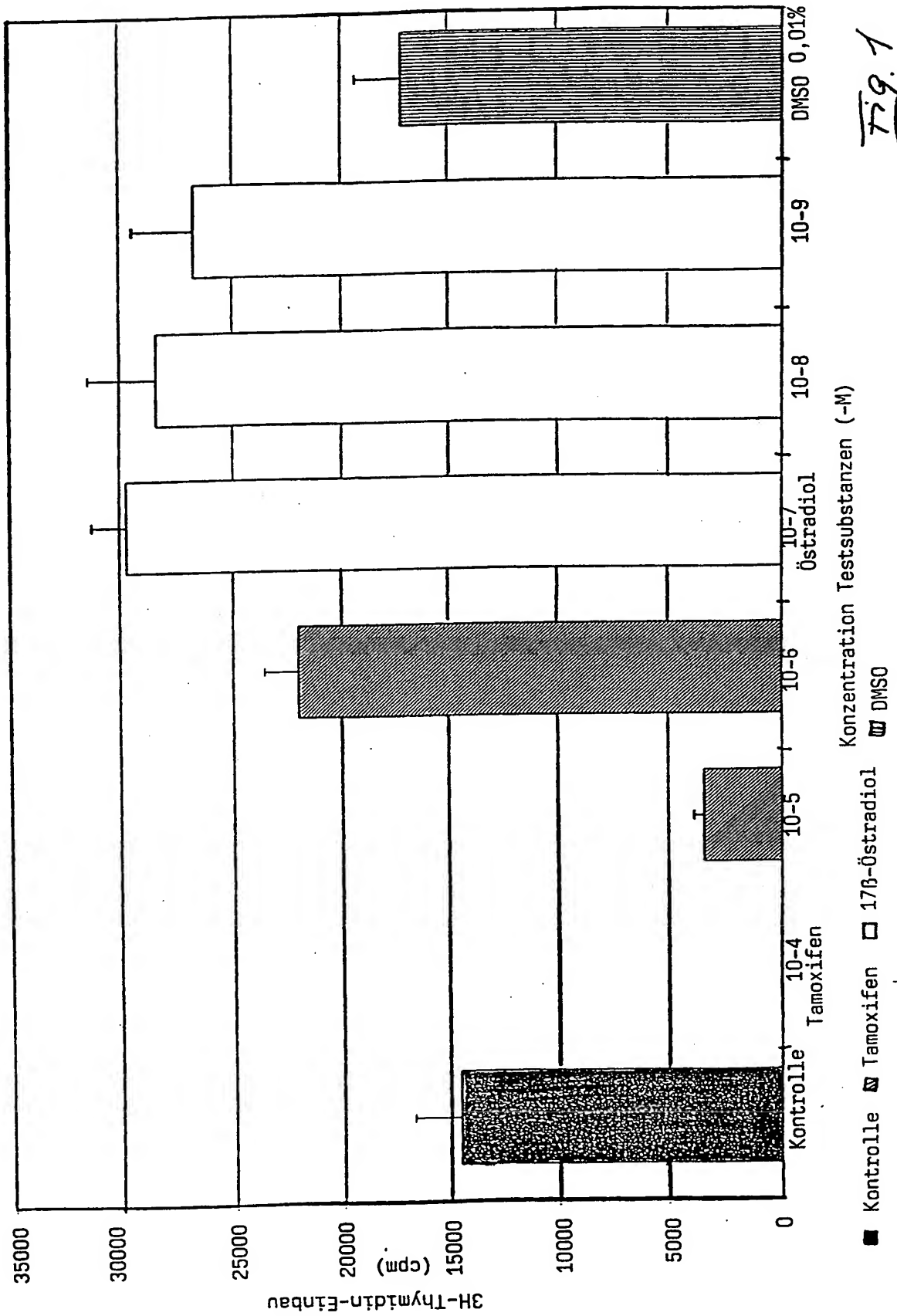


Fig. 1

TOX-DATA

Toxizitätsbestimmung

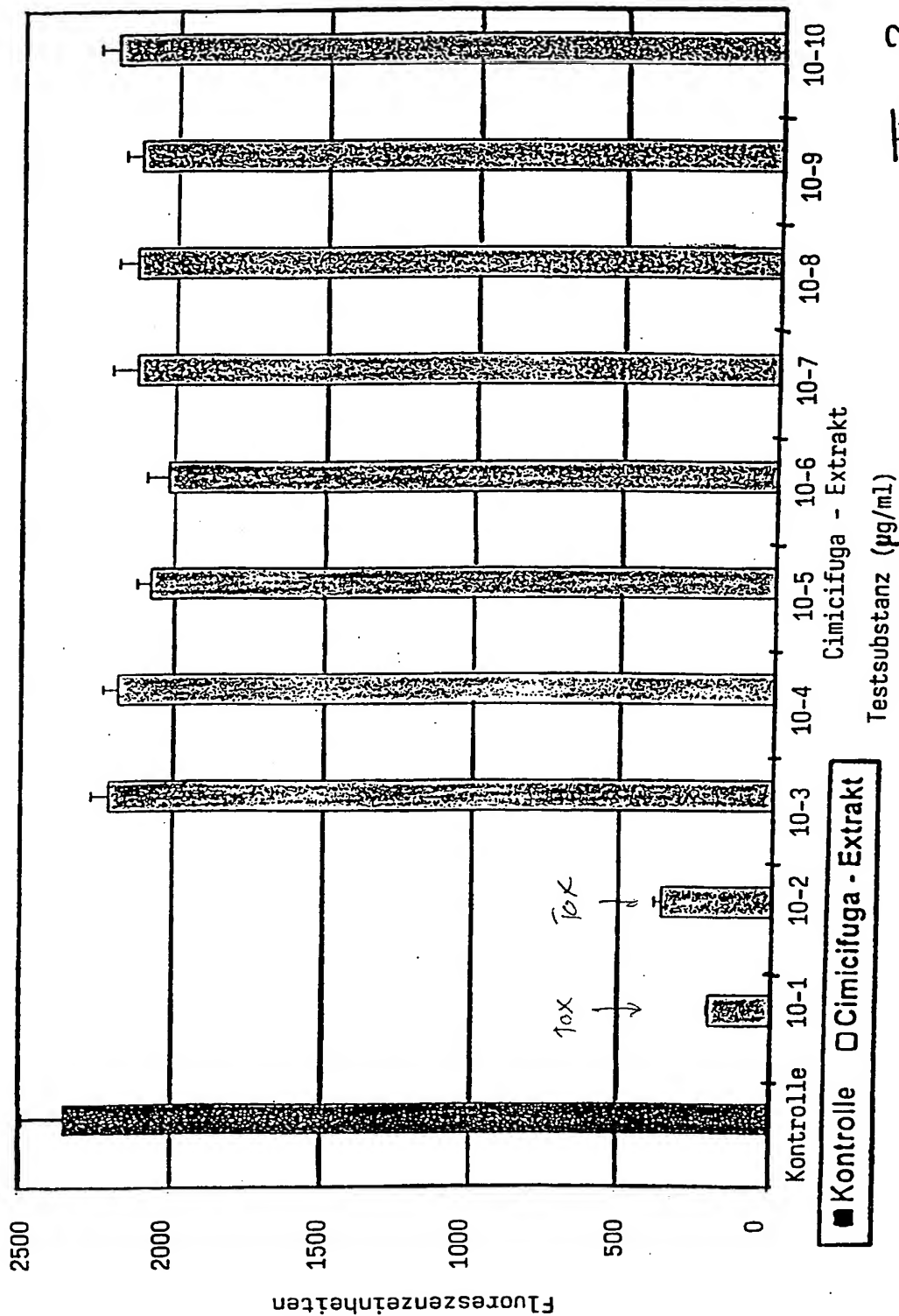
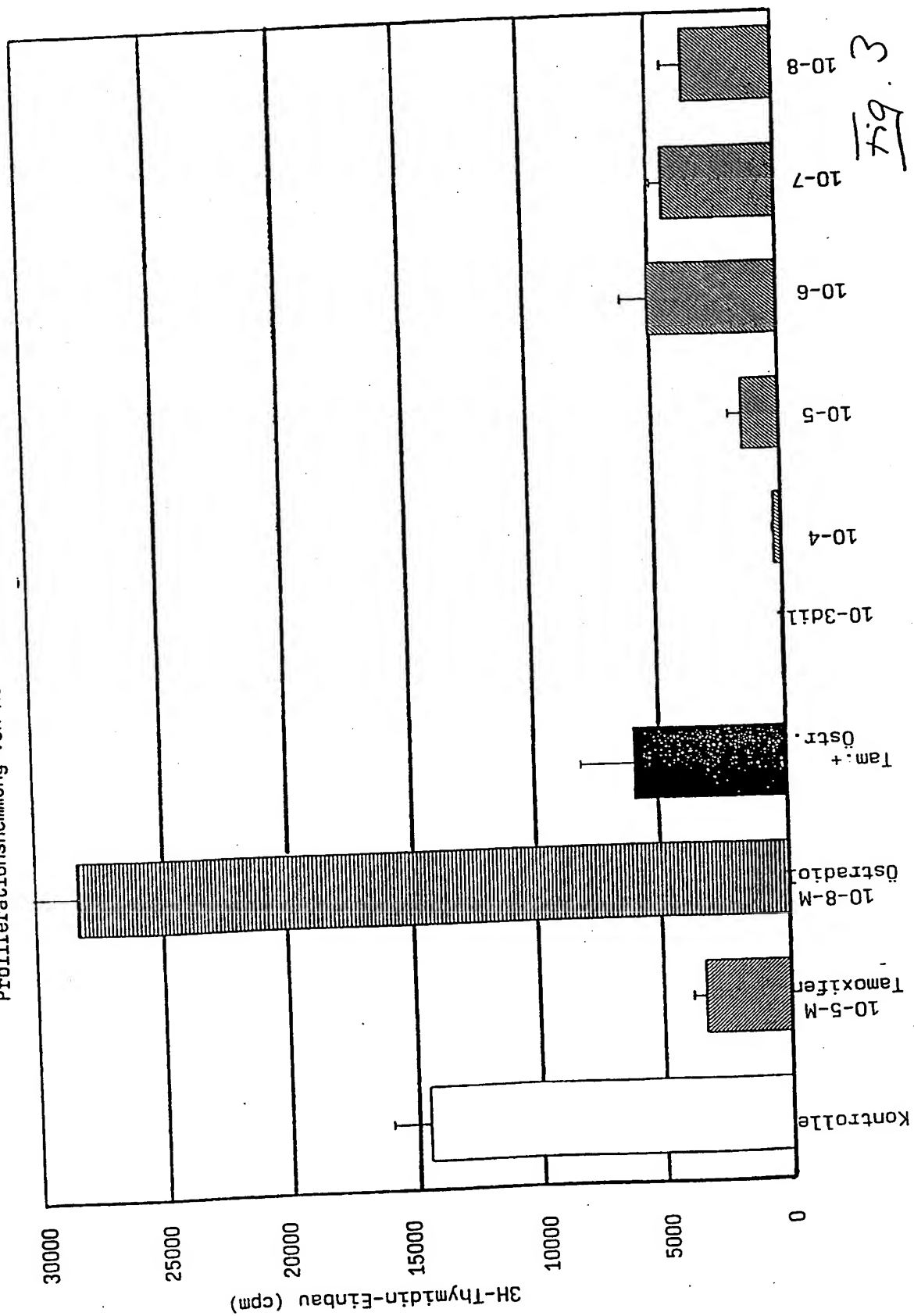


Fig. 2

Einfluß von Cimicifuga Extrakt auf die tamoxifeninduzierte
Proliferationshemmung von MCF-7 Zellen



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Appl. No.

PCT/DE 97/02898

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K35/78

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 015, no. 001 (C-0793), 7 January 1991 & JP 02 255622 A (TSUMURA & CO), 16 October 1990, see abstract	1
X	T. NESSELHUT ET AL.: "UNTERSUCHUNGEN ZUR PROLIFERATIVEN POTENZ VON PHYTOPHARMAKA MIT ÖSTROGENÄHNLICHER WIRKUNG BEI MAMMAKARZINOMZELLEN." ARCHIVES OF GYNECOLOGY AND OBSTETRICS, vol. 254, no. 1-4, 1993, pages 817-818, XP002060552 see the whole document	1

☐

Further documents are listed in the continuation of box C.

☐

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 April 1998

Date of mailing of the international search report

21/04/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Rempp, G

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern. Aktenzeichen

PCT/DE 97/02898

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 A61K35/78

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 015, no. 001 (C-0793), 7. Januar 1991 & JP 02 255622 A (TSUMURA & CO), 16. Oktober 1990, siehe Zusammenfassung	1
X	T. NESSELHUT ET AL.: "UNTERSUCHUNGEN ZUR PROLIFERATIVEN POTENZ VON PHYTOPHARMAKA MIT ÖSTROGENÄHNLICHER WIRKUNG BEI MAMMAKARZINOMZELLEN." ARCHIVES OF GYNECOLOGY AND OBSTETRICS, Bd. 254, Nr. 1-4, 1993, Seiten 817-818, XP002060552 siehe das ganze Dokument	1



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"G" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

6. April 1998

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

21/04/1998

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Rempp, G